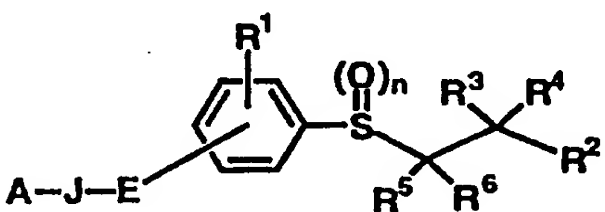
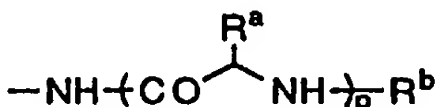
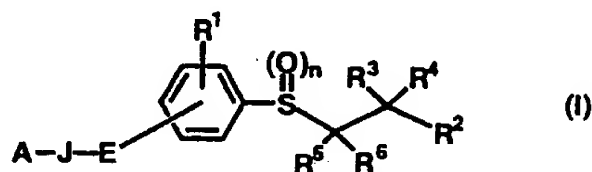




<p>(51) 国際特許分類 C07C 317/44, 323/62, C07D 209/18, 409/12, 405/12, 413/12, 263/57, 307/79, 333/24, A61K 31/405, 31/42, 31/34, 31/195, 31/165, 31/38</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/49679</p> <p>(43) 国際公開日 1997年12月31日(31.12.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/02200</p> <p>(22) 国際出願日 1997年6月25日(25.06.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/185370 1996年6月27日(27.06.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 高橋寛治(TAKAHASHI, Kanji)(JP/JP) 杉浦恒行(SUGIURA, Tsuneyuki)(JP/JP) 〒618 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihisa et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7 階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: ARYL (SULFIDE, SULFOXIDE AND SULFONE) DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT</p> <p>(54) 発明の名称 アリール (スルフィド、スルホキシド、スルホン) 誘導体およびその誘導体を有効成分として含有する医薬</p> <p>(57) Abstract Novel aryl (sulfide, sulfoxide and sulfone) derivatives represented by general formula (I) or salts thereof; and drugs containing the same as the active ingredient wherein R¹ represents H or alkyl; R² represents COOR⁷ or CONHOR⁸; E represents -CONR⁹-, -NR⁹ CO-, -OCO-, -COO-, -CH₂-, -O-, -(CH₂)₂-, vinylene or ethynylene; J represents a single bond or alkylene; A represents H, alkyl, Ar or alkyl -OH; R³ and R⁴ represent each H, alkyl, COOR¹⁹, hydroxy, -NR²⁰ R²¹, (a), Ar¹, etc.; and R⁵ and R⁶ represent each H or methyl. These compounds inhibit matrix metalloproteinases and are useful in preventing and/or treating various diseases such as rheumatism, osteoarthritis, pathologic bone resorption, osteoporosis, periodontal diseases, interstitial nephritis, arteriosclerosis, pulmonary emphysema, hepatic cirrhosis, corneal injury, autoimmune diseases, diseases caused by the liberation or infiltration of leukocytic cells into blood vessels, and neovascularization.</p> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(a)</p> </div>		

(57) 要約

式 (I) で示されるアリール (スルフィド、スルホキシド、スルホン) 誘導体およびその塩を有効成分とする医薬 (式中、 R^1 は H、アルキル; R^2 は $COOR^7$ 、 $CONHOR^8$; E は $-CONR^9-$ 、 $-NR^9CO-$ 、 $-OCO-$ 、 $-COO-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、ビニレン、エチニレン; J は単結合、アルキレン; A は H、アルキル、 Ar 、アルキル-OH; R^3 , R^4 は H、アルキル、 $COOR^{10}$ 、水酸基、 $-NR^{20}R^{21}$ 、 $-NH(CO\overset{R^a}{\underset{|}{C}}NH)_pR^b$ 、 Ar 等); R^5 , R^6 は H、メチル) 並びに式 (I) で示される新規アリール (スルフィド、スルホキシド、スルホン) 誘導体。



式 (I) で示される化合物はマトリックスメタロプロテイナーゼを阻害し、リュウマチ、骨関節炎、病的骨吸収、骨粗鬆症、歯周病、間質性腎炎、動脈硬化、肺気腫、肝硬変、角膜損傷、自己免疫疾患、白血球系の細胞の血管遊出や浸潤による疾患、血管新生等種々の疾患の予防および/または治療に有用である。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LK	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャド
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア共和国	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ		ラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
HJ	ベナン	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MX	メキシコ	US	米国
CG	コンゴ	IT	イタリア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	JP	日本	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
EE	エストニア	LJ	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		
		LK	スリランカ	SE	スウェーデン		

明 細 書

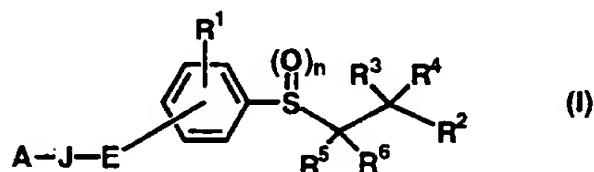
アリール（スルフィド、スルホキシド、スルホン）誘導体およびその誘導体を有効成分として含有する医薬

5

技術分野

本発明は、アリール（スルフィド、スルホキシド、スルホン）誘導体、その製造方法、およびアリール（スルフィド、スルホキシド、スルホン）誘導体を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤に関する。

10 さらに詳しくは、一般式（I）



（式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。）で示されるアリール（スルフィド、スルホキシド、スルホン）誘導体、それらの非毒性塩を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、および前記一般式（I）で示される新規なアリール（スルフィド、スルホキシド、スルホン）誘導体、それらの非毒性塩、およびそれらの製造方法に関する。

20

背景技術

マトリックスメタロプロテイナーゼ（以下、MMPと略記する。）は活性中心に亜鉛（以下、 Zn^{2+} と略記する。）を有する中性メタロプロテイナーゼであり、生理的状況下においてはコラーゲン、ラミニン、プロテオグリカン、フィブロネクチン、エラスチン、ゼラチン等を分解することにより関節組織、骨組織、結合組織などの成長および組織改築などに関与している。MMPは、現在までに一次構造の異なる10種類以上の分子種が同定されている。